

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : **2000-038347**

(43)Date of publication of application : **08.02.2000**

(51)Int.Cl.

A61K 35/84

A23L 1/30

A61K 35/78

(21)Application number : **10-222482**

(71)Applicant : **MARUZEN PHARMACEUT CO LTD**

(22)Date of filing : **23.07.1998**

(72)Inventor : **KANBARA TOSHIMITSU
MIZUTANI KENJI
IKEDA TAKAO
MIZUNO SHUICHI
TOKUDA HARUKUNI
NISHINO HOYOKU**

(54) TUMOR PROMOTION INHIBITOR AND FOOD AND DRINK

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To find out a tumor promotion inhibitor capable of readily adding to foods and drinks and pharmaceutically manufacturing from substances arising from natural products and to provide it as a new tumor preventive means.

SOLUTION: The tumor promotion inhibitor capable of adding to foods and drinks contains a tumor promotion inhibitor extracted from the fruit body of *Agaricus blazei* with a hydrous alcohol or the like or a mixture of this substance and a tumor promotion inhibitor extracted from *Angelica shikokiana*.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-38347

(P2000-38347A)

(43) 公開日 平成12年2月8日 (2000.2.8)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード (参考)
A 6 1 K 35/84	A D U	A 6 1 K 35/84	A D U A 4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 C 0 8 8
A 6 1 K 35/78		A 6 1 K 35/78	M

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平10-222482

(22) 出願日 平成10年7月23日 (1998.7.23)

(71) 出願人 591082421

丸善製薬株式会社

広島県尾道市向東町14703番地の10

(72) 発明者 神原 敏光

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

(72) 発明者 水谷 健二

広島県尾道市向東町14703-10丸善製薬株式会社内

(74) 代理人 100067426

弁理士 板井 一穂

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 発癌プロモーション抑制剤および飲食品

(57) 【要約】

【課題】 飲食品への添加や製剤化が容易な発癌プロモーション抑制物質を天然物由来の物質の中から見だし、あらたな発癌予防手段として提供する。

【解決手段】 カワリハラ茸の子実体より含水アルコール等で抽出される発癌プロモーション抑制物質またはこれとイヌトウキより抽出された発癌プロモーション抑制物質との混合物を、飲食品に添加可能な発癌プロモーション抑制剤とする。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 カワリハラ茸の子実体より抽出された発癌プロモーション抑制物質を有効成分として含有することを特徴とする発癌プロモーション抑制剤。

【請求項2】 カワリハラ茸の子実体より水、低級脂肪族アルコールまたはこれらの混合液を溶媒とする抽出により得られた抽出物を有効成分として含有することを特徴とする発癌プロモーション抑制剤。

【請求項3】 カワリハラ茸の子実体より抽出された発癌プロモーション抑制物質およびイヌトウキより抽出された発癌プロモーション抑制物質を有効成分として含有することを特徴とする発癌プロモーション抑制剤。

【請求項4】 請求項1ないし請求項3のいずれかに記載の発癌プロモーション抑制剤が添加されていることを特徴とする飲食品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、発癌におけるプロモーション過程を抑制する作用を有し発癌防止に有効な発癌プロモーション抑制剤、および、該発癌プロモーション抑制剤を含有させてなる発癌抑制作用を有する飲食品に関するものである。

【0002】

【従来の技術】食物、タバコ等、環境中の化学物質による癌発症（化学発癌）の機構に関しては、近年、イニシエーションおよびプロモーションと呼ばれる二つの過程を経由すると考える発癌二段階説が広く認められている。ここでイニシエーションとは、イニシエーターと総称される作用物質が正常細胞のDNAに損傷を与えて潜在的腫瘍細胞に変化させる過程であり、プロモーションとは、プロモーターと総称される化学因子がイニシエーション過程で生じた潜在的腫瘍細胞に働きかけ、それを腫瘍に導く過程である。

【0003】そこで、イニシエーターおよびプロモーターを除去することにより、あるいはイニシエーションもしくはプロモーション過程を阻害することにより、発癌を抑制または予防することが可能であろうと考えられる。このような観点からイニシエーターやプロモーターの探索が盛んに行われたが、これらは化学的に多様な物質であり、且つ我々のまわりを取り巻く環境中に広く存在しているものであるため、完全に除去することは不可能に近い。

【0004】イニシエーション過程の阻害についても広範な研究が行われているが、たとえそれに成功したとしても、正常細胞に復帰することのできない潜在的腫瘍細胞を既に保有するものにとっては有効な発症予防手段とはなり得ない。一方、プロモーションは長期にわたる過程であるため、その間に抑制が可能である。したがって、プロモーション過程を抑制する物質の探索こそが、発癌防止にきわめて重要な意味を持つことになる。

【0005】プロモーション過程抑制物質を探索するこれまでの研究によって有効性が確認された物質の例は、グリチルレチン酸〔Carcinogenesis, 5巻, 1529(1984)〕、グリチルレチン酸モノグルクロナイド（特開平5-306228号公報）、イヌトウキ α -ヘキサン抽出物（日本薬学会第115回講演要旨集2, 第195頁）、アスチルビン類（特開平6-247851号公報）等である。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、飲食品への添加や製剤化が容易で有効性においても優れている発癌プロモーション抑制物質を天然物由来の物質の中から見だし、あらたな発癌予防手段として提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明が提供することに成功した発癌プロモーション抑制剤は、カワリハラ茸の子実体（以下、カワリハラ茸という）より抽出される発癌プロモーション抑制物質を有効成分とするものである。

【0008】本発明はまた、上記カワリハラ茸より抽出される発癌プロモーション抑制物質およびイヌトウキより抽出される発癌プロモーション抑制物質からなる発癌プロモーション抑制剤、ならびに、上記本発明による発癌プロモーション抑制剤のいずれかが添加されていることを特徴とする発癌予防性飲食品を提供するものである。

【0009】

【発明の実施の形態】カワリハラ茸（学名 *Agaricus blazei*）はアガリクス茸、ヒメマツタケ等の通称名でも呼ばれるハラタケ属ハラタケ科のキノコである。ブラジル東南部に自生地があって昔から食用にされてきたが、現在では日本国内でも栽培されている。カワリハラ茸については抗腫瘍活性を有する成分を含むことが報告されている（「キノコの化学・生化学」1992年 学会出版センター発行, 第223～228頁）。しかしながら、確認されている抗腫瘍活性は、すでに発生した腫瘍を小さくする作用であって、発癌プロモーション抑制作用とは異なる。

【0010】カワリハラ茸が発癌プロモーション抑制物質を含有することは、近年開発されたエプスタイン・バーウイルス早期抗原（EBV-EA）の誘発抑制作用を指標とする方法により確認された（後記試験例1参照）。

【0011】カワリハラ茸が含有する発癌プロモーション抑制物質は、新鮮なカワリハラ茸からも乾燥したカワリハラ茸からも抽出することができる。抽出溶媒としては、水、低級脂肪族アルコール（たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）またはこれらの混合物を用いることができるが、最も好ましいのは、含水率20～8

0%程度の含水エタノールである。抽出操作は常温ないし還流加熱下に、任意の装置を用いて行うことができる。

【0012】イヌトウキ（学名 *Angelica shikiokiana* MAKINO）はヤマニンジンとも呼ばれ、近畿以西の山地に自生する多年草である。そのn-ヘキサン抽出物が発癌プロモーション抑制作用を示すことは前述のように公知であるが、その作用は、発癌プロモーション抑制作用を有するカワリハラ茸抽出物と併用した場合、顕著に強化される。

【0013】イヌトウキが含有する発癌プロモーション抑制物質は、イヌトウキの根部もしくは葉部をカワリハラ茸の場合と同様にして抽出することができる。

【0014】カワリハラ茸抽出物もイヌトウキ抽出物も、必要ならば任意の手段で精製してそれらの発癌プロモーション抑制作用を向上させてから使用することができる。

【0015】本発明の発癌プロモーション抑制剤は経口、外用、注射のいずれの方法によっても投与可能である。経口剤としては、散剤、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等、任意の剤形を採用することができる。外用剤の好適剤形は、液剤、軟膏剤である。注射剤としては、水またはプロピレングリコール、ポリエチレングリコール等の溶剤に溶かしたものをを用いることができる。製剤化に当たっては、必要ならば前述の原料物質に他の任意の薬剤を混合することができる。

【0016】本発明の発癌プロモーション抑制剤の好適投与量は、年齢等により異なるが、通常、経口投与する場合で約0.01~5000mg/日、注射では約0.01~500mg/日である。また、外用では濃度約0.1~1

0%の液剤もしくは軟膏剤とするのが適当である。【0017】マウスを用いた急性毒性試験によれば、カワリハラ茸およびイヌトウキの混合抽出物は10kg/kgを経口投与しても死亡例はなく、試験終了後の剖検でも異常は認められなかった。また、umu-遺伝子の発現を指標とした変異原性試験においても、変異原性は認められない。以上により、本発明の発癌プロモーション抑制剤の安全性はまったく問題ないと考えられる。

【0018】本発明による発癌プロモーション抑制剤は弱い甘味と独特のにおいを有するが、飲食品に少量添加する程度ならばその飲食品本来の風味を損なうことはほとんどなく、外観や性状に悪影響を及ぼすこともない。飲食品に対する混合も容易である。したがって、本発明の発癌プロモーション抑制剤は各種清涼飲料、果汁飲

* 料、和洋菓子、乳製品その他の畜産加工品、果実加工品、野菜加工品、穀物の加工品、水産加工品、調味料、いわゆる健康食品等、多くの飲食品に添加してその飲食品本来の風味を損なうことなく発癌予防に有効な飲食品とすることができる。

【0019】

【実施例】製造実施例1

細切りしたカワリハラ茸の乾燥物100gに40%エタノール1000mlを加え、還流下に2時間加熱して可溶性成分を抽出した。残渣について同様の抽出処理を2回繰り返した後、得られた抽出液を合わせて減圧下に濃縮し、乾燥して、カワリハラ茸抽出物49.5gを得た。

【0020】製造実施例2

細切りしたイヌトウキの根の乾燥物100gに50%エタノール1000mlを加え、還流下に2時間加熱して可溶性成分を抽出した。残渣について同様の抽出処理を2回繰り返した後、得られた抽出液を合わせて減圧下に濃縮し、乾燥して、イヌトウキ抽出物21.4gを得た。

【0021】試験例1

20 発癌プロモーターとして知られている種々の物質のうち、12-O-テトラデカノイルホルボル-13-アセテート（TPA）は最も強力なものの一つである。そこで、EBVのゲノムを内蔵するパーキットリンバ腫由来の培養細胞であるRaji株を用いる下記の方法により、カワリハラ茸抽出物（製造実施例1によるもの）、イヌトウキ抽出物（製造実施例2によるもの）および両者の等量混合物について、TPAによるEBVゲノムの発現を抑制する作用を検定した（培養細胞を用いるこの方法による試験結果は動物を用いたin vivoでの試験結果と一致することが確認されている。）。

【0022】試験法：EBV-EA活性化抑制作用を、8%FBS・RPMI1640培地で培養したEBV潜在感染ヒトリンバ芽球細胞Raji細胞を指示細胞として用いて調べた。指示細胞溶液は 1×10^6 cell/mlに調製し、これに4mMのn-酪酸、32pMolのTPA、および被験物質（濃度：0.1, 1.0または10μg/ml）を加え、37℃で48時間培養した。その後、上咽頭癌患者血清を用いた間接蛍光抗体法によりEBV-EAを染色し、被験物質を加えないコントロールに対する陽性細胞の率（%）を算出し、ウイルス・ゲノムの発現率とした。その結果を表1に示す。

【0023】

【表1】 ウイルス・ゲノム発現率（%）

被験物質	培養液中被験物質濃度(μg/ml)		
	10	1.0	0.1
カワリハラ茸抽出物(A)	37.2	69.1	92.3
イヌトウキ抽出物(B)	40.2	71.8	95.7
A+B	34.5	66.9	90.6

*

【0024】製造実施例3

細切りしたカワリハラ茸の乾燥物50gおよびイヌトウキの根の乾燥物50gに50%エタノール1000mlを加え、還流下に2時間加熱して可溶性成分を抽出した。残渣について同様の抽出処理を2回繰り返した後、得られた抽出液を合わせて減圧下に濃縮し、乾燥して、カワリハラ茸とイヌトウキ根部の混合抽出物36.8gを得た。

【0025】別に、ショ糖20重量部、水あめ10重量部

飴の濃度	混合抽出物としての濃度	ウイルス・ゲノム発現率(%)
5	0.1	100
50	1.0	69.6
500	10	40.6

(濃度はいずれも培養液中の濃度・ $\mu\text{g/ml}$)

【0028】

【発明の効果】上述のように、カワリハラ茸抽出物はTPAによるEBV-EAの発現を顕著に阻害する。その作用は、カワリハラ茸抽出物をイヌトウキ抽出物と併用することにより特に顕著になる。

※

*部に水10重量部を加えて加熱攪拌し、さらに上記混合抽出物0.8重量部および着色料、香料等を添加して、発癌プロモーション抑制作用を有する飴を製造した。

【0026】試験例2

製造実施例3による飴について、試験例1と同様の試験を行なった。その結果を表2に示す。

【0027】

【表2】

※【0029】本発明の発癌プロモーション抑制剤構成成分はいずれも香味が微弱であり安全性にも問題はないので、発癌予防用の薬剤として使用するだけでなく日常的に摂取される飲食品に添加して発癌予防に利用するのに好適なものである。

フロントページの続き

(72)発明者 池田 孝夫

広島県尾道市向東町14703-10丸善製菓株式会社内

(72)発明者 水野 修一

福岡県北九州市小倉北区里原2-7-19

(72)発明者 徳田 春邦

京都市左京区下鴨北園3番地

(72)発明者 西野 輔翼

大阪府枚方市枚野本町1-25-2

Fターム(参考) 4B018 MS11

4C088 AA07 AB40 AB41 AC05 AC11

AC17 BA04 BA05 BA08 MA07

MA52 NA05 ZB26 ZC75